



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/20	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/35655 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. August 1998 (20.08.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00557		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BY, CA, CZ, HU, JP, KR, MK, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Februar 1998 (03.02.98)		
(30) Prioritätsdaten: 197 05 538.9 14. Februar 1997 (14.02.97) DE		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Salzufer 16, D-10587 Berlin (DE).		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WEILAND-WAIBEL, Andrea [DE/DE]; An der Ries 7, D-79258 Hartheim (DE). RAUCHFUSS, Roland [DE/DE]; Sulzburger Strasse 7, D-79114 Freiburg (DE). BAMBACH, Thomas [DE/DE]; Kreuzweg 7, D-79418 Schliengen (DE). SEEGMÜLLER, Lothar [DE/DE]; Harteckstrasse 17a, D-78185 Karlsruhe (DE). SCHRIMPL, Leopold [DE/DE]; Schlegelhof 2, D-79312 Emmendingen (DE).		
(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw.; Gödecke AG, Patentwesen, Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg (DE).		

(54) Title: METHOD FOR SEPARATING ACTIVE SUBSTANCES IN SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR TRENNUNG VON WIRKSTOFFEN IN FESTEN PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract

The present invention relates to a method of physically separating at least two active substances A and B in solid medicament forms, wherein a melting process is applied according to EP 0 043 254, with the proviso that active substance A is homogeneously intermingled with the higher-melting lipids or lipoide constituent and the mixture thus obtained is granulated or finely divided in another manner before the method is carried out according to EP 0 043 254.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur räumlichen Trennung von mindestens zwei Wirkstoffen A und B in festen Arzneimittelformen, wobei ein Schmelzverfahren gemäß EP 0 043 254 angewandt wird, mit der Maßgabe, daß man den Wirkstoff A gleichmäßig in die höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente einarbeitet und das so erhaltene Gemisch granuliert oder auf andere Weise fein verteilt, bevor man das Verfahren gemäß EP 0 043 254 durchführt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

Verfahren zur Trennung von Wirkstoffen in festen
pharmazeutischen Zubereitungen

Beschreibung

5 Aus der EP 0043254 ist ein Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelzubereitung mit verzögerter Wirkstoffabgabe bekannt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man (a) den Wirkstoff fein verteilt; (b) den Wirkstoff in feinverteilter Form sowohl mit einer feinverteilten hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente als auch mit einer fein verteilten niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vermischt, wobei das Gewichtsverhältnis der beiden lipiden oder lipoiden Komponenten im Bereich 1:5 bis 5:1 liegt; (c) das resultierende Gemisch aus Wirkstoff und lipiden oder lipoiden Komponenten auf eine Temperatur bringt, die oberhalb des Schmelzpunkts der niedrigschmelzenden Komponente jedoch unterhalb des Schmelzpunkts der hochschmelzenden Komponente liegt, wobei der Wirkstoff und die hochschmelzende lipide oder lipoide Komponente gleichmäßig 15 in der vollständig geschmolzenen niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente dispergiert werden; (d) das resultierende Gemisch nach dem Aufschmelzen der niedrigschmelzenden Komponente unter deren Schmelzpunkt abkühlen läßt und (e) das resultierende Gemisch während des Abkühlens oder 20 danach granuliert, wobei die Angaben "niedrigschmelzend" und "hochschmelzend" in Bezug auf ihre Relation zueinander verwendet werden, ohne irgendwelche besondere Schmelzpunkte 25 einzuschließen.

Das Verfahren gestattet die Herstellung von Retardformulierungen bei relativ niedriger Temperatur und dient vor allem der Schonung hitzeempfindlicher Wirkstoffe.

In Weiterführung der Entwicklung des Verfahrens gemäß EP
5 0043254 beschreibt die EP 0641195 ein Extrusionsverfahren bei dem man die gut zerkleinerte und vorgemischte pulverförmige Masse gemäß (b) mittels einer Extruderschnecke in einen vortemperierten Extruder einführt und so gemäß (c) auf eine Temperatur bringt, die höchstens 4°C über der Schmelztemperatur der niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente liegt, das so erwärmte Gemisch bei einem Druck von 200 bis 600 kPa(N/m²) einem Extrusionsprozess unterwirft und es auf diese Weise dispergiert, wobei die teilaufgeschmolzene und gut vermischt Masse durch eine Düsenplatte
10 mit einem Düsendurchmesser von 1,2 bis 4 mm extrudiert und anschließend gemäß (d) abgekühlt und gewünschtenfalls anschließend granuliert wird.
15

Die beschriebenen Verfahren befassen sich mit Retardzubereitungen, die nur einen Wirkstoff enthalten. Da der Vorteil
20 des beschriebenen Standes der Technik gerade darauf beruht, als eigentlichen Wirkstoffträger ausschließlich die niedrigschmelzende lipoide Komponente einzusetzen, enthalten beide Dokumente immanent die Anweisung an den Fachmann, beim Einsatz von zwei oder mehr Wirkstoffen ebenfalls nur von
25 einer lipoiden Komponente Gebrauch zu machen und die andere Komponente als Ballastkomponente zu betrachten, die wirkstofffrei bleiben soll.

In der Praxis ergibt es sich bisweilen, daß beim Einsatz von mehr als einem Wirkstoff in Kombinationspräparaten Unverträglichkeiten der Wirkstoffe untereinander auftreten.
30

Bisweilen benötigt auch einer der Wirkstoffe besondere Hilfsstoffe wie z.B. Antioxidantien.

Es wurde nun gefunden, daß sich speziell die obenbeschriebenen Retardprodukte hervorragend dazu eignen, unverträgliche Wirkstoffe auf äußerst elegante Weise räumlich voneinander zu trennen und so die Stabilität von festen Arzneimitteln wie z.B. Tabletten oder Granulaten erheblich zu erhöhen, wobei sich die Trennmaßnahme technisch besonders vorteilhaft und kostengünstig gestalten läßt.

10 Aufgabe der Erfindung ist es, die Stabilität von festen Arzneimittelformulierungen wie z.B. Tabletten, Dragees oder Granulaten insbesondere bei Unverträglichkeiten der Wirkstoffe untereinander oder bei Unverträglichkeiten mit bestimmten Hilfsstoffen durch eine räumliche Trennung der 15 unverträglichen Komponenten herbeizuführen.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß man bei Arzneimittelformulierungen gemäß EP 043254 den jeweils temperaturunempfindlicheren Wirkstoff und/oder Hilfsstoff in die höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente einarbeitet und 20 diese in fester und feinverteilter Form mit der niedrigerschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente und dem zweiten temperaturempfindlicheren Wirkstoff und/oder Hilfsstoff gemäß EP 0 043 254 oder EP 0 641 195 zu Arzneimitteln weiterverarbeitet. Aus der EP 0 452 145 sind zwar weitere 25 oral verabreichbare beschichtete Zusammensetzungen bekannt, bei denen Körner eines hitzebeständigen pharmazeutischen Wirkstoffs durch geringe Mengen eines ersten thermoschmelzenden Materials so gebunden werden, daß sie aneinander haften und dann von einem zweiten thermoschmelzenden 30 Material, dessen Schmelzpunkt tiefer als der des ersten

liegt, beschichtet werden. Hierbei entstehen Granulen eines einzelnen Wirkstoffs, die jeweils mit lipidem Material beschichtet sind. Es ist jedoch ersichtlich, daß dieses Prinzip nicht zu einer Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe 5 beitragen kann, da ein zweiter Wirkstoff oder unverträglicher Hilfsstoff weder vorgesehen ist, noch gegebenenfalls getrennt vom ersten Wirkstoff in die Zusammensetzung eingebracht werden kann.

Da beim erfindungsgemäßen Aufschmelzen der niedrigerschmelzenden Komponente die höherschmelzende Komponente unverändert im festen Aggregatzustand verbleibt, sind die Wirkstoffteilchen der höherschmelzenden Komponente auch beim Aufschmelzen der niedrigerschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vollständig und dauernd in eine feste lipide oder 15 lipoide Phase eingebettet, so daß Kontakte mit den unverträglichen Anteilen aus der niedrigerschmelzenden Komponente sicher verhindert werden.

Die Retardierung läßt sich durch Zugabe hydrophiler Bestandteile in weiten Grenzen regeln, so daß auch nichtretardierte 20 Formen nach dem Verfahren gemäß vorliegender Erfindung hergestellt werden können. Besonders elegant läßt sich der Retardierungsgrad mittels hydrophiler Polymerer gemäß EP 0 068 446 einstellen.

Somit ermöglicht die Erfindung die Herstellung einfach und kostengünstig herzustellender fester Arzneimittelformen mit beliebig einzustellender Wirkstofffreigabe, insbesondere wenn mindestens ein Wirkstoff entweder gegenüber einem weiteren Wirkstoff oder einem Hilfsstoff unverträglich ist und geschützt werden soll. Dadurch daß die Wirkstoffe durch 30 die höherschmelzende Komponente praktisch vollständig

maskiert werden können und im weiteren Verfahren und später bei der Aufbewahrung bis zum Verbrauch des fertigen Arzneimittels diese Maskierung erhalten bleibt, können auch mehrere hochschmelzende Komponenten mit unterschiedlichen

5 Wirkstoffen oder unterschiedlichem Wirkstoffgehalt eingesetzt werden, die dann mit der niedrigerschmelzenden Komponente, in die besonders temperaturempfindliche Wirkstoffe eingearbeitet werden können, zum fertigen Arzneimittel verbunden werden.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur räumlichen Trennung von mindestens zwei unverträglichen Wirkstoffen (bzw. Hilfsstoffen) A und B in festen Arzneimittelformen bei dem man

a) die Wirkstoffe A und B fein verteilt;

15 b) den Wirkstoff B in feinverteilter Form sowohl mit einer feinverteilten hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente als auch mit einer fein verteilten niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vermischt, wobei das Gewichtsverhältnis der beiden lipiden oder lipoiden Komponenten im Bereich 1:5 bis 5:1 liegt;

20 c) das resultierende Gemisch aus Wirkstoff B und lipiden oder lipoiden Komponenten auf eine Temperatur bringt, die oberhalb des Schmelzpunkts der niedrigschmelzenden Komponente jedoch unterhalb des Schmelzpunkts der hochschmelzenden Komponente liegt, wobei der Wirkstoff und die hochschmelzende lipide oder lipoide Komponente gleichmäßig in der vollständig geschmolzenen niedrig-

25

schmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente dispergiert werden;

- d) das resultierende Gemisch nach dem Aufschmelzen der niedrigschmelzenden Komponente unter deren Schmelzpunkt abkühlen läßt und
- e) das resultierende Gemisch während des Abkühlens oder danach granuliert, wobei die Angaben "niedrigschmelzend" und "hochschmelzend" in Bezug auf ihre Relation zueinander verwendet werden, ohne irgendwelche besondere Schmelzpunkte einzuschließen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man vor dem Schritt (b) den feinverteilten Wirkstoff A gleichmäßig in die höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente einarbeitet und das so erhaltene Gemisch granuliert oder auf andere Weise fein verteilt.

Beim Einsatz besonders oxidationsempfindlicher Wirkstoffe, kann der Schutz der hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente gegen oxidative Einflüsse, dadurch gesteigert werden, daß man den getrennten Komponenten wahlweise spezielle Antioxidantien zusetzt. Diese können hydrophiler oder lipophiler Art sein. Zu den hydrophilen Antioxidantien gehört beispielsweise Ascorbinsäure. Lipophile Antioxidantien umfassen Ascorbinsäureester, BHA, BHT, Gallussäureester, Tocopherole, und oder Nordihydroguajaretsäure. Weitere Hilfsstoffe dieser Art sind Alkali- oder Erdalkalisiulfite oder-bisulfite in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew%, bevorzugt 0,001 bis 1%, bezogen auf die Gesamtmasse der entsprechenden Komponente. Deren Wirkung kann durch Synergi-

sten wie z.B. Ascorbinsäure, Citronensäure und deren Salze, Lecithin oder Ethylendiamin-tetraessigsäure verstärkt werden.

Die Einarbeitung des Wirkstoffs A in die höherschmelzende
5 Komponente kann durch einfaches Aufschmelzen und Granulation der abgekühlten Masse erfolgen. Es ist jedoch auch ein Überzug des Wirkstoffs im Wirbelschichtverfahren (bottom-, top-, oder tangential spray) möglich. Dabei entsteht ein feines Granulat, daß unmittelbar weiterverarbeitet werden kann. Der
10 Wirkstoff kann ferner gleichmäßig in der geschmolzenen Komponente verteilt und in einem Sprühturm abgekühlt werden (Spray congealing).

Bezüglich der Weiterverarbeitung wird auf die Verfahren des eingangs genannten Standes der Technik verwiesen.

15

Beispiel 1

Tabletten enthaltend
500 mg Acetylsalicylsäure und
60 mg Phenylephrine

20 Zusammensetzung

ASS:	500 mg/Tablette
Phenylephrine:	60 mg/Tablette
Lactose:	256 mg/Tablette
Rizinusöl, hydr.:	40 mg/Tablette
25 Stearinsäure:	60 mg/Tablette
Magnesiumstearat:	2,0 mg/Tablette
Carboxymethylcell.-Na:	2,0 mg/Tablette

30 kg Phenylephrine werden mit 20 kg hydrierten Rizinusöls partikelgecoatet. Die erhaltenen Partikel werden dann in einer Vormischung mit 250 kg Acetylsalicylsäure, 128 kg Lactose und 30 kg Stearinsäure über eine Dosierschnecke 5 einem Extruder zugeleitet. Der Extruder ist in mehrere getrennt temperierbare Schüsse eingeteilt. Die Mischung wird bei einer Umdrehungszahl von 170 - 180 UpM in den durch den heizbaren Mantel vorgeheizten Extruder gefördert. Der Schneckendurchmesser beträgt 50 mm. Die Manteltemperatur 10 beträgt in allen Schüssen 58 - 60°C. Nach einer durchschnittlichen Verweildauer von 2 - 4 Minuten wird das teilaufgeschmolzene Produkt durch eine Düsenplatte extrudiert. Die Düsenplatte enthält 20 Düsenöffnungen mit einem inneren Durchmesser von 1,5 - 3 mm. Die Apparatur 15 fördert unter den beschriebenen Bedingungen 110 - 120 kg Extrudat in der Stunde. Das Extrudat wird in Form feiner gleichmäßiger Stränge auf dem langsam laufenden Förderband weitgehend auf Raumtemperatur abgekühlt und schließlich einem Granulator zugeführt. Das fertige Granulat gelangt 20 schließlich in einen Auffangbehälter. Anschließend wird das Granulat mit 1 kg Magnesiumstearat und 1 kg Natriumcarboxymethylcellulose (Außenphase) gleichmäßig vermischt und in üblicher Weise zu Tabletten mit einem Gesamtgewicht von 920 mg verpreßt.

Beispiel 2

Tabletten enthaltend
Ascorbinsäure und
Vitamin B12 (Cyanocobalamin)

5

In der in Beispiel 1 beschriebenen Weise werden 500 kg Ascorbinsäure, 0,5 kg Vitamin B12, 50 kg Lactose, 20 kg Rizinusöl hydriert, 27,5 kg Glycerinmonostearat, 1 kg Hydroxyethylcellulose und 1 kg Magnesiumstearat zu Tabletten verarbeitet. Vor dem Extrusionsprozeß wird das Vitamin B12 (Cyanocabalamin) mit dem hydrierten Rizinusöl partikelgecoatet. Man erhält Tabletten mit einem Gesamtgewicht von 1200 mg und einem Gehalt von je 1000 mg Ascorbinsäure und 1 mg Vitamin B12,

15	Ascorbinsäure:	1000 mg/Tablette
	Cyanocabalamin:	1 mg/Tablette
	Lactose:	100 mg/Tablette
	Rizinusöl, hydriert:	40 mg/Tablette
	Glycerinmonostearat:	55 mg/Tablette
20	Hydroxyethylcellulose:	2 mg/Tablette
	Magnesiumstearat:	2 mg/Tablette
	Summe:	1200 mg/Tablette

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur räumlichen Trennung von mindestens zwei Wirkstoffen (bzw. Hilfsstoffen) A und B in festen Arzneimittelformen, bei dem man
 - 5 a) die Wirkstoffe A und B fein verteilt;
 - b) den Wirkstoff B in feinverteilter Form sowohl mit einer feinverteilten hochschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente als auch mit einer fein verteilten niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente vermischt, wobei das Gewichtsverhältnis der beiden lipiden oder lipoiden Komponenten im Bereich 1:5 bis 10 5:1 liegt;
 - c) das resultierende Gemisch aus Wirkstoff B und lipiden oder lipoiden Komponenten auf eine Temperatur bringt, die oberhalb des Schmelzpunkts der niedrigschmelzenden Komponente jedoch unterhalb des Schmelzpunkts der hochschmelzenden Komponente liegt, wobei der Wirkstoff und die hochschmelzende lipide oder lipoide Komponente gleichmäßig in der vollständig geschmolzenen 15 niedrigschmelzenden lipiden oder lipoiden Komponente dispergiert werden;
 - d) das resultierende Gemisch nach dem Aufschmelzen der niedrigschmelzenden Komponente unter deren Schmelzpunkt abkühlen lässt und
 - 20 e) das resultierende Gemisch während des Abkühlens oder danach granuliert, wobei die Angaben

"niedrigschmelzend" und "hochschmelzend" in Bezug auf ihre Relation zueinander verwendet werden, ohne irgendwelche besonderen Schmelzpunkte einzuschließen,

dadurch gekennzeichnet,

5 daß man vor dem Schritt (b) den feinverteilten Wirkstoff A gleichmäßig in die höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente einarbeitet und das so erhaltene Gemisch granuliert oder auf andere Weise fein verteilt.

10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens einer der lipiden oder lipoiden Komponente ein Antioxidationsmittel zusetzt.

15 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Antioxidationsmittel Ascorbinsäure, Ascorbinsäureester, BHA, BHT, Gallussäureester, Tocopherole, Nordihydroguajaretsäure, Alkali- oder Erdalkalisulfite oder Bisulfite umfaßt.

20 4. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als höherschmelzende lipide oder lipoide Komponente hydriertes Pflanzenöl, insbesondere hydriertes Rizinusöl verwendet wird.

25 5. Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als niedrigerschmelzende Komponente eine höhere Fettsäure oder ein Mono- Di- oder Triester einer höheren Fettsäure mit einem Schmelzpunkt von 50-60°C verwendet wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als höhere Fettsäure Palmitin- und/oder Stearinsäure oder Glycerin-Behenat verwendet wird.